Health Canada Santé Canada

Bulletin 9, numéro 2
avril 1999

Bulletin Canadien sur les effets indésirables des médicaments

Programme des produits thérapeutiques

Dans ce numéro :

- Bupropion (Zyban[MD]: effets indésirables signalés
- Statistiques des EIM en 1998
- Mises à jour: préparations d'immunoglobuline intraveineuse, tolcapone (Tasmar[MD])

Bupropion (Zyban[MD], comprimés à libération prolongée) : effets indésirables signalés

Le bupropion (Zyban[MD], comprimés à libération prolongée) est offert sur le marché canadien depuis août 1998. Il est indiqué comme aide antitabagique conjointement avec l'instauration d'une modification du comportement du fumeur<1>.

Le bupropion (comprimés à libération prolongée) est aussi commercialisé sous le nom de Wellbutrin SR[MD] et prescrit dans le soulagement symptomatique de la dépression. Toutefois, cet article ne portera pas sur les effets indésirables associés au Wellbutrin SR[MD].

Entre le 18 août et le 1er décembre 1998, le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) a reçu 48 notifications d'effets indésirables soupçonnés du bupropion utilisé comme aide antitabagique (mettant en cause 15 hommes, 31 femmes et 2 personnes de sexe inconnu; moyenne d'âge 36 ans [intervalle de 27 à 81 ans]).

Parmi les 48 cas signalés, 144 effets indésirables ont été observés, les plus fréquents étant le prurit (9), l'urticaire (7), l'œdème (7), les tremblements (6), les étourdissements (5), l'insomnie (5) et l'anxiété (5) (tableau 1). Seize de ces cas décrivent des événements graves pour lesquels les patients ont été hospitalisés ou ont subi une prolongation d'hospitalisation (*n* = 8), un décès (*n* = 1), des convulsions (*n* = 3) ou une intervention médicale importante (*n* = 4).

Le bupropion utilisé comme aide antitabagique comporte un risque de convulsions<1>. Le PCSEIM a reçu 3 notifications de convulsions survenues chez des patients prenant du Zyban[MD]. L'un d'eux aurait des antécédents d'alcoolisme et aurait pris le Zyban[MD] 600 mg/j pendant 15 jours avant l'apparition des convulsions. De façon générale, les convulsions sont associées entre autres à la dose, à la prise concomitante de certains autres médicaments et(ou) à des caractéristiques cliniques ou antécédents des patients<1>. C'est pourquoi la dose maximale recommandée du bupropion est de 300 mg/j, divisée en 2 prises espacées d'un intervalle d'au moins 8 heures<1>.

Des effets indésirables cardiovasculaires ont également été signalés. Des patients prenant le Zyban[MD] auraient souffert de palpitations (2), de tachycardie (2), d'angine de poitrine (1) et d'infarctus du myocarde (1). Dans ce dernier cas, un homme de 52 ans est décédé des suites d'un infarctus du myocarde. Il avait des antécédents d'alcoolisme et de maladie coronarienne grave. On a constaté qu'il avait pris 300 mg/j de bupropion pendant 2 jours (dose initiale plus élevée que celle recommandée par le fabricant) avant son décès. Le patient n'aurait consommé aucun autre médicament.

Certains effets indésirables cardiovasculaires ont été observés avec le bupropion à libération immédiate, une formulation qui n'est pas offerte au Canada. D'après les rapports reçus, nous ne pouvons pas complètement exclure ces effets avec la formulation prolongée.

Enfin, on doit faire preuve d'une extrême prudence avant d'administrer le Zyban[MD] en association avec certains médicaments<1>. Deux cas soupçonnés d'effets indésirables ont été signalés suite à l'association bupropion-paroxétine. Des nausées, des vomissements, des hallucinations visuelles et des étourdissements ont été décrits 2 jours après le début du traitement au bupropion chez une femme de 48 ans qui prenait également depuis un an environ du paroxétine et une thérapie hormonale de remplacement aux œstrogènes conjugués. D'autre part, un homme de 27 ans aurait souffert de tachycardie, d'anxiété, de tremblements, de mydriase, d'une vision brouillée et de photophobie avec l'association bupropion-paroxétine (durée de

traitement inconnue). Le patient prenait également du clobazam et de la trazodone. Dans ces deux cas, les symptômes sont disparus à l'arrêt du bupropion.

Le bupropion offre un nouveau choix pharmacologique aux patients désirant arrêter de fumer. On peut le combiner ou non aux timbres de nicotine transdermiques; la durée recommandée de traitement est de 7 à 12 semaines<1>. Le bupropion est toutefois associé à certains effets indésirables et mises en garde qu'il faut prendre en considération avant de l'administrer. Selon la monographie, les effets indésirables les plus fréquents, soit l'insomnie et la sécheresse de la bouche, surviendraient chez 31 % et 11 % des patients, respectivement<1>. Les effets indésirables menant le plus souvent à un arrêt de traitement comprennent les troubles du système nerveux central (notamment les tremblements) et les affections cutanées<1>.

La prise simultanée du Zyban[MD] et du Wellbutrin SR[MD] ou de tout autre médicament contenant du bupropion est contre-indiquée, car la fréquence de crises convulsives est liée à la dose. Les professionnels de la santé devraient consulter la monographie du produit pour plus de renseignements.

Rédigé par : Sylvie Hébert, BPharm, Centre régional EIM du Québec.

Référence

1. *Zyban[MD], comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée* [monographie du produit]. Mississauga (ON) : Glaxo Wellcome Inc.; 1998.

Tableau 1 : Liste des effets indésirables soupçonnés suite à la prise de bupropion (Zyban®), signalés au PCSEIM entre le 18 août 1998 et le 1er décembre 1998

Système	Description des effets indésirables*
Système nerveux central et périphérique	Tremblements (6), étourdissements (5), hypoesthésie (3), stupeur (3), paralysie (2), convulsions grand mal (2), anomalie de la coordination (2), hyperkinésie (2), dyskinésie (1), dysesthésie (1), vertige (1), trouble du langage (1), céphalée† (1), convulsion (1), paresthésie (1)
Dermatologique	Prurit (9), urticaire (7), rash (4), éruption érythémateuse (4), érythème multiforme (2), syndrome de Stevens-Johnson (1), éruption maculo-papuleuse (1), décoloration de la peau† (1)
Organisme entier	Œdème (7), douleur thoracique (3), œdème du visage (2), réaction allergique (2), malaise (2), fatigue (2), fièvre (1), état aggravé [paralysie de Bell] (1), asthénie (1), sensation de chaleur† (1), froideur des extremités† (1), œdème périphérique (1), œdème buccal (1), œdème du pharynx (1)
Psychiatrique	Insomnie (5), anxiété (5), idées suicidaires† (3), hallucination (3), réaction d'agressivité (1), anorexie (1), réaction paranoïde (1), confusion (1), dépression (1), nervosité (1), diminution de l'attention† (1), agitation (1)
Cardiovasculaire	Palpitations (2), tachycardie (2), flushing† (1), infarctus du myocarde (1), angine de poitrine (1)
Gastrointestinal	Nausées (4), vomissements (3), dysphagie (3), dyspepsie (1)
Respiratoire	Dyspnée (3), hyperventilation (1), rhinite (1)
Musculo-squelettique	Arthralgie (1), arthropathie (1), myalgies (1)
Ophtalmique	Anomalie visuelle (3), mydriase (1), photophobie (1)
Autres	Maux d'oreille† (1), épistaxis (1)

Note : PCSEIM = Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments, EIM = effets indésirables des médicaments.
*Selon la terminologie (termes préconisés) des EIM dans le dictionnaire de l'Organisation mondiale de la santé (l'OMS).
†Une terminologie autre que celle préconisée par l'OMS a été utilisée.

Rapports sur les effets indésirables des médicaments – 1998

Le PCSEIM a reçu 4663 déclarations d'effets indésirables des médicaments (EIM) en 1998. Les EIM ont été signalés pour la plupart par des professionnels de la santé (pharmaciens, médecins, personnel infirmier, dentistes, coroners et autres) soit directement au PCSEIM, soit par l'entremise d'une des autres sources (Tableau 1).

L'augmentation du nombre des déclarations reçues par l'entremise des centres régionaux sur les EIM peut être attribuable à la sensibilisation accrue des médecins et des pharmaciens des centres en question et à l'ouverture du Centre régional EIM de l'Ontario, en septembre 1998. Le Tableau 2 présente une autre analyse du nombre total de déclarations selon le type d'auteurs (initiateur).

Parmi les EIM signalés, 2079 déclarations ont été reconnues comme des effets graves. La Loi et le Règlement sur les aliments et drogues définissent ainsi un EIM grave : «Réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par toute dose de celle-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malignité, une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort».

Le PCSEIM remercie de leur contribution au programme tous ceux qui ont signalé des EIM.

Rédigé par : Heather Sutcliffe, BScPharm, Bureau de la surveillance des médicaments.

Tableau 1 : Source des rapports sur les effets indésirables des médicaments (EIM) reçus par le PCSEIM en 1997 et 1998

	Nbre (et %) des rapports reçus			
Source	1997		1998	
Fabricant	1549	(38,7)	2200	(47,2)
Centre régional	993	(24,8)	1464	(31,4)
Hôpital	671	(16,7)	501	(10,7)
Pharmacien	404	(10,1)	291	(6,2)
Médecin	151	(3,8)	122	(2,6)
Autre*	238	(5,9)	85	(1,8)
Total	4006	(100,0)	4663	(100,0)

Note : PCSEIM = Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments.
*Inclut notamment des associations professionnelles, centres d'hébergement et de soins de longue durée, inspecteurs régionaux de Santé Canada, médecins-légistes, dentistes et patients.

Tableau 2 : Nombre des rapports sur les EIM selon le type d'auteur (initiateur)

Auteur	Nbre et (%) de déclarations
Pharmacien	1751 (37,6)
Médecin	1265 (27,1)
Professionnel de la santé*	757 (16,2)
Consommateur/patient	331 (7,1)
Personnel infirmier	291 (6,2)
Autre	268 (5,7)
Total	4663 (100,0)

*Type non indiqué dans le rapport.

Préparations d'immunoglobuline intraveineuse humaine — Avis aux hôpitaux

Le Bureau de la surveillance des médicaments a publié une mise en garde le 27 novembre 1998 au sujet des précautions qu'il faudrait prendre afin de réduire le risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA) associé à l'administration de préparations d'immunoglobuline intraveineuse (IGIV) humaine.

La Food and Drug Administration américaine a reçu plus de 114 déclarations sur des cas de dysfonction rénale ou d'IRA, dont 17 ont causé la mort et qui ont pu ou non avoir été causés par l'administration d'IGIV<1>. La plupart des effets indésirables associés à l'IRA signalés aux États-Unis ont été reliés à des préparations d'IGIV contenant du sucrose<1>. Au cours des dix dernières années, Santé Canada n'a distribué aucun lot d'IGIV contenant du sucrose. Au moment d'aller sous presse, on n'avait signalé au Canada aucun EIM associé à une dysfonction rénale ou une IRA.

On peut trouver le compte rendu complet au sujet de cette mise en garde sur le site Web de Santé Canada à l'adresse **www.hc-sc.qc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/notices/igiv-not.html** .

Rédigé par : Vicky Hogan, MSc, Bureau de la surveillance des médicaments.

Référence

1. *Dear Doctor letter: Important drug warning.* Washington : US Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Version électronique :

www.fda.gov/medwatch/safety/1998/igiv.htm (date de la dernière consultation par l'auteur le 19 février 1999).

Tolcapone (Tasmar[MD])

Le 20 novembre 1998, Santé Canada a interrompu la vente du tolcapone (Tasmar[MD]). Ce médicament, premier inhibiteur réversible de la catéchol-ortho-méthyl-transférase, est indiqué comme traitement d'appoint avec les inhibiteurs de la lévodopa-décarboxylase dans le traitement de la maladie de Parkinson. Cette décision était fondée sur l'apparition de problèmes d'innocuité liés à l'hépatotoxicité et à l'hépatite fulminante éventuellement fatale associées au traitement au tolcapone. Cette mesure réglementaire a été diffusée aux professionnels de la santé dans des lettres «Aux professionnels de la santé» et «Aux pharmaciens» publiées le 23 novembre 1998 par le fabricant, Hoffmann-La Roche. Santé Canada a aussi affiché un avis au sujet du tolcapone sur son site Web **www.hc-sc.qc.ca/francais/archives/mises_garde/98_88f.htm** .

Pour des cas restreints et exceptionnels, on a assuré la disponibilité continue du tolcapone dans le cadre du Programme d'accès spécial (PAS). Le PAS offrira le médicament 1) pour interruption sans danger du traitement déjà amorcé et 2) dans les cas extraordinaires de patients traités au tolcapone et chez lesquels, de l'avis du médecin traitant, les avantages du maintien du traitement l'emportent sur les risques. Les procédures et les critères que doivent respecter les médecins pour avoir accès au tolcapone ainsi que les considérations relatives à la sécurité du maintien d'une thérapie ont été décrits dans les lettres «Aux professionnels de la santé» et «Aux pharmaciens» publiées par Santé Canada le 4 décembre 1998. En fin janvier 1999, le PAS avait reçu environ 200 demandes d'accès au tolcapone.

Rédigé par : Susan Robertson, MD, Bureau de la surveillance des médicaments.

COMMUNIQUÉ

Cette chronique vise à sensibiliser davantage le lecteur à des EIM signalés récemment au PCSEIM. Les cas suivants ont été choisis à cause de leur gravité ou du fait que les réactions ne sont pas mentionnées dans la monographie du produit. Nous espérons qu'ils pourront favoriser la notification d'autres cas d'EIM rapidement. (La terminologie utilisée pour décrire les réactions est fondée sur le dictionnaire des EIM de l'Organisation mondiale de la santé et l'utilisation du «terme préconisé».)

Olanzapine (Zyprexa®) : priapisme
On a signalé des cas de priapisme nécessitant une hospitalisation au cours d'un traitement à l'olanzapine.

Si vous observez des cas comparables ou tout autre événement grave, *nous vous saurions gré de les signaler* à l'Unité de la notification des effets indésirables des médicaments, Division de l'évaluation continue, Bureau de la surveillance des médicaments, Indice de l'adresse 0201C2, Ottawa ON K1A 1B9; télécopieur 613 957-0335; ou à un Centre régional participant.

Appuyez ici pour obtenir le formulaire d'EIM:
www.hc-sc.qc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/forms/adverse_f.pdf

Colombie-Britannique
Centre régional EIM de la Colombie-Britannique
Att: Centre d'information sur les médicaments et les poisons de la Colombie-Britannique
1081, rue Burrard
Vancouver BC V6Z 1Y6
tél. 604 631-5625
téléc. 604 631-5262
adr@dpic.bc.ca

Saskatchewan
Centre régional Sask EIM
Service téléphonique d'information sur les médicaments
Collège de pharmacie et nutrition
Université de Saskatchewan
110 Science Place
Saskatoon SK S7N 5C9
tél. 306 966-6340
ou 800 667-3425
téléc. 306 966-6377
vogt@duke.usask.ca

Ontario
Centre régional EIM de l'Ontario
Centre d'information pharmaceutique LonDIS
London Health Sciences Centre
339, rue Windermere
London ON N6A 5A5
tél. 519 663-8801
téléc. 519 663-2968
adr@lhsc.on.ca

Québec
Centre régional EIM du Québec
Centre d'information pharmaceutique
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400, boul. Gouin ouest
Montréal QC H4J 1C5
tél. 514 338-2961 ou 888 265-7692
téléc. 514 338-3670
cip.hscm@sympatico.ca

Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, l'Île-du-Prince-Édouard et Terre-Neuve
Centre régional EIM de l'Atlantique
Centre d'information sur les médicaments
Queen Elizabeth II Health Sciences Centre
Ste. 2421, 1796, rue Summer
Halifax NS B3H 3A7
tél. 902 473-7171
téléc. 902 473-8612
rxklsl@ge2-hsc.ns.ca

Autres provinces et territoires
Unité nationale des EIM
Division de l'évaluation continue
Bureau de la surveillance des médicaments
Édifice finance
Pré Tunney
Indice de l'adresse 0201C2
Ottawa ON K1A 1B9
tél. 613 957-0337
téléc. 613 957-0335
cadrmp@hc-sc.gc.ca

Canada Ce bulletin sur les effets indésirables des médicaments est produit et financé par le Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada, et publié régulièrement dans le JAMC. La version électronique peut-être consultée à la rubrique Publications, à l'adresse **www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut**

Veuillez noter : Un système de notification volontaire repose sur l'intuition, la réflexion latérale et l'ouverture d'esprit. C'est pourquoi on ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables des médicaments (EIM) à l'égard desquels on n'a pas établi de lien de cause à effet prouvé. Comme les EIM sont loin d'être suffisamment signalés et comme on ne peut établir de lien de cause à effet précis, ces renseignements ne devraient pas être utilisés pour évaluer l'incidence des effets indésirables. Les EIM sont néanmoins une source précieuse de signaux nouveaux et non documentés possibles. C'est pourquoi, Santé Canada n'assume aucune responsabilité en ce qui a trait à l'exactitude ou à la fiabilité de l'information sur les EIM contenus dans les articles du Bulletin.

Rédactrices du Bulletin : Ann Sztuke-Fournier, BPharm, et Lynn Macdonald, BSP, Bureau de la surveillance des médicaments.

Nous remercions de leurs observations précieuses la présidente du Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance ainsi que le personnel des centres régionaux de notification des effets indésirables des médicaments et du Programme des produits thérapeutiques.

© Sa majesté la Reine du Chef du Canada, 1999. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'indiquer la source en entier.